

REVISTA DE PRENSA

Sergio Estrada O. y A. Córdova C.

EL ALCOHOL Y LA ATEROSCLEROSIS EXPERIMENTAL
(Alcohol and experimental atherosclerosis)
Nutrition Reviews. 18:152-153, mayo, 1960

En un tiempo se consideró que la arteriosclerosis era el resultado directo del consumo exagerado de alcohol. Sin embargo, en la actualidad la opinión generalizada indica que el consumo de alcohol puede prevenir y aun hacer reversible el proceso arteriosclerótico. Ninguna de las dos formas de pensar está respaldada por evidencias experimentales serias, no obstante, la primera parece ser la eventualidad más factible.

Los estudios de autopsia en alcohólicos crónicos no fueron suficientemente demostrativos para aclarar esto último, ya que estos casos no mostraron diferencias con sujetos con alcoholismo moderado y abstemios. Los resultados de este trabajo, sin embargo, no estuvieron bien controlados.

Para valorar esta dificultad, encontrada en los humanos, Nikkila y Ollila hicieron el siguiente trabajo en animales de experimentación. Se tomaron gallinas de 7 semanas que se dividieron en 6 grupos de 35 animales cada uno, a dos grupos se les dió dieta normal, sin nada agregado; a otros dos se les agregó colesterol (1.5 por ciento) y a los 2 últimos se les administró una dieta hipoprotéica con colesterol. A los pollos que se les dió alcohol se les ajustó el nivel del mismo en sangre a 50 mg. por ciento. El experimento duró 18 semanas. A este tiempo, se sacrificaron los animales y se les valoró semievantivamente la deposición de colesterol en la aorta e ilíacas. Además, se hicieron determinaciones de colesterol total, de alfa y beta lipoproteínas y de alcohol. Los niveles basales de colesterol fluctuaron entre 106 y 110 mg. por ciento; en animales con dieta standard sin nada el nivel fue de 126 mg. por ciento; en los animales que recibieron alcohol, la concentración de colesterol fue de 158 mg. por ciento; los animales que comieron colesterol con agua tuvieron 312 mg. por ciento; los que tomaron alcohol 376 mg., y los animales que tomaron nada más alcohol tuvieron una concentración de colesterol plasmático de 605 mg. por ciento. La ingestión de alcohol no modifica la deposición de colesterol en la pared de los grandes vasos.

En el presente estudio, por tanto, parece que la ingestión crónica de alcohol favorece la hipercolesterolemia aunque puede también proteger a las arterias del daño usualmente producido por las grandes elevaciones de colesterol.

LA BIOQUÍMICA DE LA INFLAMACIÓN Y LA REPARACIÓN TISULAR
(Chemistry of inflammation and repair)
Nutrition Reviews. 18:81-83, marzo, 1960.

Desde hace muchos años se han descrito las variantes histológicas de la inflamación y la reparación tisular. No obstante, con el desarrollo de los procedimientos

microquímicos, se han estudiado con más cuidado las correlaciones que existen entre la alteración histológica de la inflamación y los trastornos químicos que se suceden en ese tejido.

El presente trabajo, estudia las alteraciones histológicas y químicas de la inflamación inducida por aceite de crotón, determinándose cuantitativamente hexosamina, hidroxiprolina y nitrógeno cutáneo, para relacionar la formación de tejido de granulación por medio de la hexosamina, la formación de colagena por medio de la hidroxiprolina y las variaciones de las proteínas tisulares por medio del nitrógeno.

Se utilizaron 60 ratas a las que se inyectó en la región dorsal derecha 0.4 ml. de aceite de crotón y simultáneamente en la izquierda 0.4 ml. de sol. salina para control. Se mataron los animales sucesivamente de los 3 a los 21 días de haber inyectado el aceite de crotón para inducir la inflamación.

En las áreas lesionadas por la inflamación se encontró una marcada disminución de la relación hidroxiprolina nitrógeno a los cuatro días de la inyección, relación que se estabilizó a los 19 días, momento en que comenzó a subir otra vez esta misma relación. La relación hexosaminanitrógeno comenzó a subir en las áreas lesionadas desde el tercer día, después bajó rápidamente y llegó a un nivel similar al que existía antes de inyectar el aceite de crotón en el momento en que se comenzó a formar la escara.

La disminución de la hidroxiprolina alrededor del cuarto día se interpreta como una pérdida de colagena cutánea. Parece ser que el aumento en las hexosaminas tisulares se correlaciona con la formación de tejido de granulación, la disminución de hidroxiprolina, se presenta cuando histológicamente existe una disminución de colagena. Sin embargo, en el momento en que existe poca colagena en el área lesionada, 70 por ciento de la hidroxiprolina inicial permanece en los tejidos, los autores consideran que esto está íntimamente relacionado con el componente de reticulina. En el tejido control existe también una disminución de hidroxiprolina, sin embargo, no existe una explicación plausible para explicar este hecho.

Necesitan hacerse en el futuro, estudios sobre los cambios de la actividad enzimática de estos tejidos para establecer conclusiones más satisfactorias que las actuales.

EL METABOLISMO DEL LEUCÓCITO LEUCÉMICO
(The metabolism of Leukemic Leukocyte)

William N. Valcutine

The American Journal of Medicine. 28: 699-710, 1960.

La aplicación de las técnicas bioquímicas y enzimológicas al estudio de la leucemia, han permitido notar que existen alteraciones de metabolismo del leucócito, independientemente de que la etiología de la leucemia sea viral, por mutaciones genéticas inducidas por radiaciones, por aberraciones metabólicas, etc. Parece ser que el metabolismo y la constitución enzimática y bioquímica del leucocito leucémico es diferente del normal. Estas diferencias pueden demostrarse cuantitativamente entre las enzimas individuales, los constituyentes no enzimáticos y las reacciones metabólicas que dependen de sistemas multienzimáticos.

En el caso de la fosfatasa alcalina, que normalmente es baja en el leucocito normal, ésta se encuentra considerablemente elevada en el leucémico además se observa

que en situaciones de Stress condicionados por la administración de ACTH o, 17-hidroxi-corticosteroides el leucocito normal responde elevando la concentración de fosfatasa alcalina, en el leucémico no sucede este hecho.

En término de glucolisis y respiración, los leucocitos con leucemia crónica utilizan menos glucosa, menos oxígeno y producen menos ácido láctico que el normal. El mecanismo glucolítico es fundamentalmente ahórtico. La exoquinasa se encuentra disminuída también en la leucemia crónica lo que se correlaciona con la baja de la glucolisis. También el ATP se encuentra en límites subnormales.

Se han investigado muchas enzimas en la leucemia, sin embargo, los resultados son más bien fragmentarios, descriptivos, y en muchos casos contradictorios lo que implica que su interpretación pueda ser en muchos casos falaz.

INHIBICIÓN DE LA BIOSÍNTESIS DEL COLESTEROL POR EL ÁCIDO FARNESOICO Y SUS ANÁLOGOS

(Inhibition of cholesterol biosynthesis by farnesoic acid and its analogues)

G. Popják; R. H. Cornforth, y K. Clifford

The Lancet 7137:1270-1273, 1960.

De acuerdo con una de las teorías principales de la patogenia de la aterosclerosis, el aumento del colesterol sanguíneo puede ser una de las causas de la misma. El colesterol se sintetiza en el organismo por numerosos pasos intermediarios a partir de fragmentos de acetato y además es proporcionado por la dieta. Se acumula en el organismo, cuando la síntesis endógena es mayor que la degradación o la eliminación. De acuerdo con ésto, si el aumento del colesterol sanguíneo es la causa primaria de la aterosclerosis —lo cual no está demostrado— la disminución del nivel del mismo, sería un medio profiláctico provechoso.

Conociendo el metabolismo del colesterol, se puede intentar disminuir el nivel de colesterol corporal por tres caminos :1) inhibiendo su absorción intestinal, 2) estimulando su eliminación y, 3) inhibiendo su síntesis endógena. De esto último trata el presente trabajo.

Teóricamente se puede inhibir la síntesis del colesterol interfiriendo en cualquier reacción de su larga cadena de síntesis. No obstante, parece poco deseable el interferir con las reacciones que preceden a la formación de ácido mevalónico, ya que la acetyl-CoA, la aceto-acetyl-CoA, y el 3 hidroxil-3 metil-glutaril CoA, participan en reacciones diferentes aparte de la síntesis de colesterol. Después de la formación de ácido mevalónico, la inhibición parece ser más específica.

Hace poco se observó que durante la síntesis del colesterol, uno de los intermediarios, el farnesil-pirofosfato, era metabolizado por las enzimas hepáticas a ácido farnesoico, que no es intermediario de la síntesis del colesterol, pero que regula indirectamente su síntesis. Se ha publicado que este compuesto sí va a formar parte de la molécula de colesterol, pero esto no se ha confirmado posteriormente. De estos datos, Wright y Cleland (1957) descubrieron la acción inhibitoria del ácido farnesoico en la síntesis del colesterol a partir del mevalonato *in vitro*; como se han descubierto 5 análogos estructurales del ácido farnesoico, se hace la valoración de los mismos en este trabajo para tratar de disminuir la síntesis del colesterol con mevalonato como sustrato y en homogenados de hígado.

Se observó que 4 análogos a la concentración de 1 milimola por ml. inhiben totalmente la síntesis de colesterol. La sustancia activa es el ácido farnesóico. Un análogo inhibió a la mevalonico-quinasa, los otros 3 no parecen actuar en esta enzima.

LA HIPOCALCIURIA COMO SIGNO DE INSUFICIENCIA GLOMERULAR
(Hypocalciuria as a sign of glomerular insufficiency)

A. Litchwitz, S. de Leser, R. Parlier, D. Hico y Ph. Bordis.

La Presse Medicale. 68:167-169, 1960.

Se estudiaron 55 pacientes sobre los 60 años de edad que padecían de diferentes enfermedades y a los que aparte de un completo examen físico se les practicó glicemia azotemia, albuminuria y calciuria. La albuminuria se encontró en 2 pacientes sin signos de insuficiencia renal, la azotemia se encontró en más de 2 pacientes y en uno de ellos se asocia a síntomas moderados de insuficiencia glomerular. El nivel de calcio en la calciuria estuvo por abajo de 70 mg. por 24 hs. en 17 pacientes y en 12 de ellos el clearance glomerular se encontró anormal.

Concluye el autor que una hipocalciuria de menos de 50 mg. por 24 horas es la regla en pacientes hiperczoemicos y que un nivel normal o elevado de calcio con azotemia significa lesión tubular u osteopatía debida a hiperosteolisis en pacientes con mieloma o cáncer metastásico.

El hallazgo constante de una calciuria baja en la nefritis azoemica, condujo al autor al estudio sistemático de una serie de nefropatías con hiperazoemia. Encontró hipocalciuria en todos los pacientes en los que hubo una disminución apreciable del clearance glomerular. La investigación de hipocalciuria es probablemente el mejor método para diagnosticar la insuficiencia renal, pudiendo reemplazar el nivel de urea y creatinina como indicadores de lesión glomerular.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL USO DEL EXTRACTO CARDÍACO
(Clinical investigation of the use of heart extracts)

A. A., Villela; L. Atibol y G., Leszcek.

Revista Brasileira de Medicina. 17:1-8, 1960.

Cuarenta y cinco pacientes con insuficiencia coronaria se trataron con extracto cardíaco en un período de 1 a 3 semanas. La dosis media fue una inyección I. M. diaria a cada dos días, más una tableta 3 veces al día.

El dolor anginoso desapareció totalmente en 7 pacientes (14.9 por ciento), mejoró considerablemente en 31 (69.5 por ciento).

Los cambios electrocardiográficos se clasifican como excelentes en 8 pacientes (normalización completa de derivaciones previamente alteradas y repolarización); buenos en 20 (42.5 por ciento) que tenían alteraciones primarias en la onda T y en quienes las derivaciones se hicieron más positivas y cercanas a lo normal; moderada en 5 pacientes (10.6 por ciento) y en 14 (29.9 por ciento) mala.

Esos resultados indican que este tratamiento es efectivo en la cardiopatía arteriosclerótica (?), (?), (?).

HALLAZGOS PATOLÓGICOS EN LA ICTERICIA PRODUCIDA POR LA ADMINISTRACIÓN
TERAPÉUTICA DE IPRONIAZIDA

(Pathological findings in jaundice associated with iproniazid therapy)

Hans Popper

J. A. M. A.; 168(17); p-2235, Dic., 1958.

La iproniazida (Marsilid) fosfato, es un inhibidor de la amino oxidasa y se utilizó inicialmente en el tratamiento de la tuberculosis habiéndose observado recientemente que es capaz de mejorar los estados depresivos. Posteriormente se han reportado casos de ictericia con la administración de esta droga y cambios hepatocelulares evidentes.

En 23 de 27 casos de pacientes tratados con iproniazida (dosis total de 1000 a 12000 mgs. y duración del tratamiento de 10 a 126 días) se encontraron las siguientes alteraciones. La bilirrubina estuvo elevada en todos los pacientes. En 11 de los casos fatales y en 5 de los no fatales la cifra excedía de 15 mgs.

El cefalín colesterol fué de 3 y 4 cruces en 12 de los pacientes. La cifras del timol fueron por encima 4 U. en 16 de los 23 y llegó a exceder las 15 unidades en 5 ocasiones. La fosfatasa alcalina estaba elevada en 16 pacientes. La transaminasa se elevó en 15 pacientes y la B. H⁹ no mostró grandes alteraciones.

Los hallazgos anatomopatológicos fueron los siguientes. Hepatitis intensa en focos; necrosis de células hepáticas remplazadas por histiocitos y linfocitos y neutrófilos segmentados. Las células hepáticas que persistieron eran balonadas y se tenían con diferente intensidad; citoplasma acidófilo y núcleo picnótico. Canalículos biliares dilatados y con bilis. En todos los casos la ictericia fué la regla, casi ninguno de los casos presentó fiebre y la proporción de muertos fué muy elevada (16 pacientes). La dosis total y la dosis diaria fué mayor en los casos fatales.

PANCREATITIS AGUDA EN PACIENTES TRATADOS CON CLOROTIAZIDA

Acute pancreatitis in patients receiving chlorothiazide)

Johnston, D. H.

J. A. M. A. 170;2054, 1959.

Hasta hoy se había tenido información sobre algunos efectos tóxicos de la clorotiazida, tales como dermatitis exfoliativa, púrpura e ictericia. Estos efectos tóxicos son muy raros. En el presente trabajo se informa sobre tres casos que desarrollaron una pancreatitis aguda y los cuales habían recibido clorotiazida diariamente durante varios meses sin que presentaran en sus antecedentes ninguna de las causas desencadenantes de pancreatitis aguda como son: colecistopatía asociada, tumor o infección pancreática, lesión del páncreas o alcoholismo. Se trató de tres mujeres de 50 años de edad quienes habían recibido de 0.5 a 1 gr. diario de clorotiazida durante dos a tres meses como tratamiento para la patología cardiovascular que presentaban. El diagnóstico de pancreatitis se basó en datos clínicos y de laboratorio y en un caso fue confirmado por estudio hisopatológico al efectuarle la autopsia, único caso fatal de los tres. Aunque la etiología específica permanece desconocida, la clorotiazida fué considerada como una causa posible ya que suponen los autores que sea más que una mera coincidencia. Después de la preparación de este trabajo los autores estudiaron un

caso más que se encontraba en las mismas condiciones ya que se trataba de un hombre de 82 años de edad con cardioangioesclerosis e insuficiencia cardíaca congestivo-venosa y que recibió un gramo de clorotiazida una o dos veces por semana durante 15 meses y que ingresó al hospital con un cuadro típico de pancreatitis aguda. Tampoco se encontraron antecedentes que explicaran este cuadro.

LA DIURESIS HÍDRICA EN LA INSUFICIENCIA CORTICAL SUPRARRENAL

(Water diuresis in adrenal cortical insufficiency)

A. E., Thompson; E. G., Bronwell, y G. R., Cummings

Annals of Internal Medicine. 52:949-959, 1960.

Una de las pruebas más antiguas y más ampliamente utilizadas para el diagnóstico de la insuficiencia cortical suprarrenal es la que demuestra la incapacidad del paciente con enfermedad de Addison para elaborar una diuresis hídrica normal, como demostraron Robinson, Power y Kepler. Después de esta prueba surgieron muchas otras tendientes a afinar los detalles de la misma, y, en el presente trabajo, se mencionan los resultados de una revaloración de la prueba de Oleesky, que parece ser la más satisfactoria.

Para esto, se hizo un estudio de la respuesta diurética a la ingestión de agua, con y sin cortisona previa a la administración de agua, en 238 sujetos sospechosos de tener enfermedad de Addison. Las pruebas positivas, caracterizadas por un rápido retorno de la diuresis inhibida, cuando la sobrecarga hídrica fue precedida de cortisona, se observó en 25 de 28 sujetos en los que se había diagnosticado insuficiencia suprarrenal por la clínica. En los tres sujetos restantes, la prueba positiva se obtuvo después de provocar depleción salina. Se encontraron falsas positivas en tres casos, uno con insuficiencia cardíaca y otro con insuficiencia renal.

Cuando se toman precauciones respecto a vaciar la vejiga de los pacientes antes de desarrollar la prueba, no se obtienen falsas positivas, incluso en casos de insuficiencia renal o cardíaca.

La prueba de Oleesky, que se estudia en este trabajo, parece ser la más conveniente para pruebas específicas, ya que es muy sencilla y no requiere ayuda adicional de laboratorio.

APLICACIÓN CLÍNICA DE UN NUEVO MÉTODO PARA INVESTIGAR LA RESERVA PITUITARIA

(Clinical application of new test of a pituitary reserve.)

Liddle, G. W.

Clin. Endocrinol and Metab. 19, p-875, Agosto, 1959.

Estudios recientes han llevado a la evaluación de la reserva pituitaria, basados en el hecho de que una reducción de cortisol por la corteza suprarrenal induce a un aumento compensatorio de la secreción de ACTH por la pituitaria. Estos estudios se han realizado con el compuesto denominado 2 metil-1-2 bis (3-piridiny) 1-propano o SU-4885, el cual inhibe la 11-hidroxilación de esteroides por la corteza suprarrenal y disminuyen la secreción de cortisol con aumento compensatorio en la secreción de ACTH y de 11-desoxicorticoides en forma de compuesto S.

Se seleccionaron para esta prueba 71 sujetos cuyo estado endócrino había sido claramente definido por métodos convencionales. El SU-4885 fué administrado por vía oral en dosis de 500 a 750 mgrs. cada cuatro horas. Para prevenir el vértigo que es frecuente por absorción rápida, cada dosis oral fué seguida de la ingestión de un vaso de leche o de algún alimento sólido. En otros estudios el SU-4885 fué administrado por vía endovenosa e inyección lentamente por un período de 16 horas; la dosis total fué de 2 a 3 mg. diluída en un litro de sol. fisiológica de cloruro de sodio o dextrosa al 5 por ciento. Se realizaron pruebas standar después de la administración de 50 U. de corticotrofin por un período de 8 horas. Se hizo dosificación de los 17-hidroxiesteroides en la orina y en la sangre y se encontraron aumentados en el 98 por ciento de los adultos normales y también aumentados al doble en las pruebas de estimulación con ACTH. Los valores de 17K en la orina también aumentaron y cayeron simultáneamente con los valores de 17-hidroxiesteroides. Se estudiaron pacientes con enfermedad de Addison, con hipopituitarismo, adenomas crono cromofobos, acromegalia, con caquexia y en todos no hubo aumento de en lo 17-hidroxiesteroides lo cual indica que existía una reserva pituitaria limitada. Pacientes estudiados con enfermedad de Cushing debido a hiperplasia adrenal todos respondieron a la prueba con valores más altos que los sujetos normales.

DAÑO HEPÁTICO QUE SE PRESENTA DURANTE LA ADMINISTRACIÓN TERAPÉUTICA
DE CLOROPROPAMIDA

(Hepatic damage during chlorpropamide therapy)

Brown, G.

J. A. M. A. 170:2085, 1959.

Recientemente se ha usado una nueva arilsulfonilurea, la cloropropamida (Diabinese) en el manejo de la Diabetes mellitus. Su modo de acción es semejante al de las otras sulfonilureas pero con mayor efecto hipoglucemiante que la tolbutamida y se excreta más lentamente la que permite una dosis más pequeña. Los estudios experimentales en animales habían demostrado que su toxicidad era muy baja. Los ensayos clínicos en aproximadamente 2,000 casos con duración del tratamiento de uno a dos años mostraron que algunos de los pacientes sufrieron alteraciones en sus pruebas de funcionamiento hepático. En ocho casos apareció ictericia algunas veces asociada a erupción cutánea y eosinofilia; en estos casos se presentó la ictericia después de dos a cinco semanas después de haber empezado el tratamiento y se caracterizó por elevación de la fosfatasa alcalina y por la existencia de estásis biliar intracanalicular, hechos todos que desaparecieron al suspender la administración de la cloropropamida.

El objeto de la presente publicación es informar sobre tres casos mas de lesión hepática que se presentó en un grupo de 49 pacientes tratados con esta droga. El hecho de haber encontrado un período pre-icérico latente (elevación de fosfatasa alcalina) síntomas prodrómicos, erupción cutánea y eosinofilia sugiere que el mecanismo involucrado sea del tipo de hipersensibilidad.

La lesión hepática generalmente se presenta entre la primera y sexta semana de iniciada la administración de la droga por lo que se recomienda suspenderla si los valores de fosfatasa alcalina aumentan arriba de los niveles normales.